

Trabalho de Conclusão de Curso

Uso da Toxina Botulínica para Tratamento do Sorriso Gengival

Aline Chrisciane Sulenta Furlan



**Universidade Federal de Santa Catarina
Curso de Graduação em Odontologia**

**UNIVERSIDADE FEDERAL DE SANTA CATARINA
DEPARTAMENTO DE ODONTOLOGIA**

Aline Chrisciane Sulenta Furlan

**USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DO
SORRISO GENGIVAL**

Trabalho de Conclusão de Curso
apresentado como parte dos requisitos
para a obtenção do grau de Cirurgião-
Dentista.

Orientadora: Prof.^a Dr.^a Glaucia Santos
Zimmermann

Florianópolis

2015

Aline Chrisciane Sulenta Furlan

USO DA TOXINA BOTULÍNICA PARA TRATAMENTO DO SORRISO GENGIVAL

Este Trabalho de Conclusão de Curso foi julgado adequado para obtenção do título de cirurgião-dentista e aprovado em sua forma final pelo Departamento de Odontologia da Universidade Federal de Santa Catarina.

Florianópolis, 25 de maio de 2015.

Banca Examinadora:

Prof.^a Dr.^a Glaucia Santos Zimmermann
Orientadora
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof.^a Dr.^a Beatriz Alvares Cabral De Barros
Universidade Federal de Santa Catarina

Prof. Dr. Mário Vinícius Zendron
Universidade Federal de Santa Catarina

Cirurgiã-Dentista Madalena Lúcia Pinheiro Dias
(Suplente)

Ao meu pai, que
possamos nos
reencontrar no dia
em que Jesus
voltar.

AGRADECIMENTOS

Meu agradecimento mais especial a Deus, pois em toda essa louca jornada me guiou e me amparou e me deu forças pra prosseguir quando tudo parecia desmoronar.

A minha orientadora, pelos conselhos, incentivos e também pelos puxões de orelha, que com certeza me ajudarão a ser uma melhor pessoa e profissional.

Ao meu pai, que infelizmente não habita mais a terra, está presente somente em forma de saudade, mas sempre me apoiou incondicionalmente e a quem eu devo tudo que sou.

A minha mãe, minha avó e avô que sempre fizeram tudo ao seu alcance pra me ajudar a conquistar esse sonho.

Ao meu filho Alisson, se um dia chegar a ler isso, obrigada pelo filho maravilhoso que és, obrigada por ser uma criança amorosa, calma, por suportar minha ausência e sempre demonstrar seu amor e carinho da forma mais pura. Não tenho palavras pra descrever o meu amor por você.

Meu esposo Evandro, a resposta a todas as orações, meu amor, que esteve comigo durante o período mais triste da minha vida, e que com muito amor me ajudou a não desistir, desde então é com você que vivo os momentos mais lindos e emocionantes. Te amo demais.

Minha dupla Janaina, que apesar de todas as brigas que tivemos, foi uma excelente companheira e uma amiga maravilhosa, que também esteve comigo incondicionalmente durante todas as crises e todas as alegrias.

As minhas amigas Roberta, Fabiana e Mariane, por dividirem comigo tantas histórias, tantas alegrias, e momentos inesquecíveis, vocês foram grandes aquisições pra minha vida, amo todas.

“Porque **Deus amou o mundo** de tal maneira que deu o seu Filho Unigênito, para que todo aquele que nele crê não pereça, mas tenha a vida eterna.”

João 3:16

RESUMO

O sorriso, principal expressão facial de felicidade, prazer e bom humor, representa um aspecto muito importante para a socialização. Quando voluntário ou involuntário, pode apresentar diferentes níveis de exposições gengivais geradas pelas contrações dos diversos músculos envolvidos. As injeções de toxina botulínica vêm sendo introduzidas no mercado para tratamento de hipermobilidade do lábio superior como um método simples, rápido, não invasivo e efetivo para o tratamento do sorriso gengival. O objetivo deste trabalho foi buscar evidências científicas na literatura que justifiquem o uso da toxina botulínica para este fim. Conclui-se que é necessário maior nível de evidência científica para determinar se a aplicação de toxina botulínica é realmente um método seguro e eficaz como escolha para tratar casos de sorriso gengival.

Palavras-chave: sorriso, gengiva, sorriso gengival, botox, toxina botulínica

ABSTRACT

The smile is the main facial expression of happiness, pleasure and good mood. It is a very important aspect for socializing. The gingival exposure due to the contraction (voluntary or involuntary) of all the muscles involved during a smile can vary from a large exposure to no gingival exposure. The botulinum toxin injections have been introduced as a commercial product for the treatment of hypermobility of the upper lip. This is a simple, fast, non-invasive and effective treatment for gingival smile. The aim of this study was to collect scientific evidence in the literature to support the use of botulinum toxin for aesthetic purposes. We conclude that a higher level of scientific evidence is necessary to determine whether the application of botulinum toxin is actually a safe and effective method available to treat cases of gummy smile.

Keywords: smile, gum, gingival smile, botox, botulinum toxin

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ANVISA – Agência Nacional de Vigilância Sanitária

BTX-A/B/C/D/E/F/G – Neurotoxina Botulínica tipo A, B, C, D, E, F ou G

CFO – Conselho Federal de Odontologia

FDA – Food and Drug Administration

JCE – Junção Cimento-Esmalte

LLS – Músculos Elevadores do Lábio Superior

LLSAN – Músculos Elevadores do Lábio Superior Alar Nasal

NTB – Neurotoxinas Botulínicas

OO – Músculos Orbiculares

SNAP-25 – Proteína Sinaptossomal Associada de 25 KDa

TB – Toxina Botulínica

UI – Unidade Internacional

ZM – Músculos Zigomáticos Menores

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	21
2	OBJETIVOS.....	25
2.1	Objetivo Geral	25
2.2	Objetivos Específicos	25
3	METODOLOGIA	27
3.1	FLUXOGRAMA	28
4	REVISÃO DE LITERATURA	29
4.1	SORRISO GENGIVAL	29
4.2	PREVALÊNCIA	31
4.3	ETIOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E FORMAS DE TRATAMENTO	32
4.4	TOXINA BOTULÍNICA.....	35
4.4.1	HISTÓRICO	35
4.4.2	MECANISMO DE AÇÃO.....	37
4.4.3	USOS DA TOXINA BOTULÍNICA	39
4.4.4	REAÇÕES ADVERSAS E CONTRA INDICAÇÕES	40
4.4.5	TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO SORRISO GENGIVAL	42
5	DISCUSSÃO.....	49
6	CONCLUSÃO	53
	REFERÊNCIAS	55

1 INTRODUÇÃO

O sorriso já foi motivo de debates artísticos e filosóficos por ser dentre todas as expressões humanas, a mais agradável e complexa em termos de significado. Apesar de grande parte das pessoas considerarem que o sorriso perfeito envolve somente os dentes, do ponto de vista anatômico e fisiológico a gengiva possui participação fundamental na apresentação e harmonia da face, bem como as contrações de grupos musculares de seus terços médio e inferior (MAZZUCO et al, 2010). Além disso, essa estrutura de tecido fibroso é responsável por revestir o osso alveolar que dá suporte ósseo aos dentes e protege a raiz dentária - característica que a torna fundamental também para a saúde bucal.

Comumente, durante o sorriso, o indivíduo expõe entre 1 e 3 mm de gengiva. Porém, há situações em que o indivíduo ao sorrir expõe uma faixa maior que 3 mm, caracterizando um sorriso gengival. (MAZZUCO et al, 2010)(OLIVEIRA et al, 2013). Quando a gengiva é vista mesmo com os lábios em posição de relaxamento, este é considerado um caso de sorriso gengival severo e, diante disso, um sorriso não estético (ISIKSAL et al, 2006).

Apesar de subjetiva, a estética está fortemente associada a padrões sociais onde um conjunto de elementos tem sido estudados para compor um sorriso de estética agradável. Por exemplo, a quantidade de exposição de dentes anteriores e gengiva, simetria e alinhamento dos incisivos centrais e linha média da face, contorno simétrico das margens gengivais, bordos incisais dos dentes anteriores paralelos ao lábio superior e correlação harmônica entre forma e cor dos elementos dentários. (GOMES, 1996)

As opções de tratamento variam de acordo com a etiologia de cada caso, que pode variar entre: erupção passiva alterada; displasia esquelética; crescimento excessivo da maxila; hiperplasias gengivais; lábio superior curto ou hiperativo ao sorrir; ou ainda uma combinação destes fatores. É fundamental que o profissional esteja atento à causa do problema, pois apenas após o correto diagnóstico acerca de qual fator etiológico está presente em cada caso é que se pode propor um plano de tratamento adequado. Grande parte das opções de tratamento envolve algum grau cirúrgico, como gengivoplastias, aumento de coroa clínica, cirurgia ortognática e ressecção óssea ou tratamento ortodôntico, que além de complexos têm alto custo. (MACEDO et al, 2012)

A taxa de procedimentos minimamente invasivos aumentou consideravelmente na prática de cirurgias plásticas, e o uso da OnabotulinumtoxinA (conhecida como toxina botulínica do tipo A) para rejuvenescimento facial, é na atualidade, o procedimento estético não cirúrgico mais usado nos Estados Unidos (SUBER et al, 2014). A injeção de toxina botulínica tem sido introduzida no mercado para tratamento de hipermobilidade do lábio superior como um método simples, rápido, não invasivo e efetivo para tratamento de sorriso gengival, no entanto, esse método garante somente efeitos temporários. (POLO, 2008).

A toxina botulínica é derivada da bactéria *Clostridium botulinum* e atua impedindo a contração muscular causando um estado transitório de paralisia, através de um mecanismo de adesão à proteína sinaptossomal (SNAP-25) e inibição da liberação de acetilcolina pré-sináptica na junção neuromuscular. Há sete tipos de neurotoxinas botulínicas sorologicamente disponíveis, porém a toxina botulínica do

tipo A é a mais frequentemente utilizada e parece ser a mais potente (HWANG et al, 2009).

Levando em consideração os benefícios conhecidos do uso da toxina botulínica na odontologia, para este trabalho fez-se uma busca na literatura com o objetivo de determinar quais as evidências científicas disponíveis que justifiquem o seu uso para tratamento da exposição exagerada da gengiva durante o sorriso.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Geral

Relatar evidências científicas que justifiquem o uso da toxina botulínica para tratamento do sorriso gengival.

2.2 Objetivos Específicos

Relatar os aspectos legais do uso da toxina botulínica para fins estéticos pela odontologia no Brasil.

3 METODOLOGIA

A metodologia adotada foi a de pesquisa bibliográfica, buscando na este tema, nas bases de dados PubMed/Medline e Scopus, que possibilitou a localização e a compilação das publicações. Coletado o material necessário, a leitura e o fichamento dos artigos foram realizados, separando-os em pertinentes ou não à pesquisa e os resumindo em um texto com os seus principais objetivos e resultados.

Estratégias de busca:

1 - Botox OR botulinum toxin OR botulinum toxins OR
Botulin OR botulinum OR OnabotulinumtoxinA

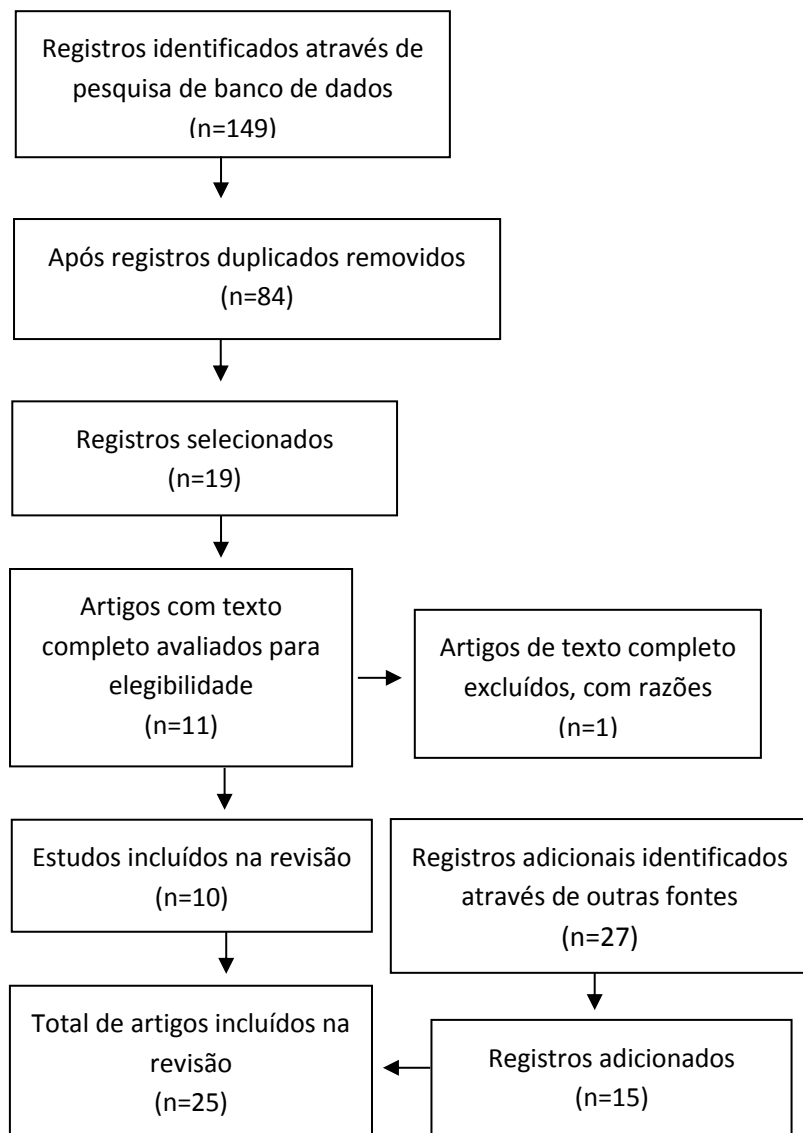
AND

2 - Gummy smile OR smiling OR gingival display

O resultado da pesquisa na base de dados PubMed foi de 69 artigos e SCOPUS de 81, reduzindo-se os artigos duplicados em ambas as bases de dados o número de artigos foi de 84.

Segue o fluxograma da pesquisa:

3.1 FLUXOGRAMA



4 REVISÃO DE LITERATURA

4.1 SORRISO GENGIVAL

A principal expressão facial de felicidade, prazer e bom humor é o sorriso. Ele representa um aspecto importantíssimo para a socialização. (SUCUPIRA; ABRAMOVITZ, 2012). O sorriso em si e a estética do sorriso, são influenciados por três componentes: dentes, gengiva e lábios. Um sorriso atraente depende de uma proporção e arranjo corretos destes três elementos. O lábio superior deve expor três milímetros de gengiva e a linha gengival deve seguir o contorno do lábio superior. A exposição de mais de três milímetros de gengiva durante o sorriso é conhecida como “sorriso gengival” (MAZZUCO; HEXSEL, 2010).

Deve-se ter em mente, ao fazer a análise de um sorriso, que certa quantidade de exposição gengival ao sorrir é considerada esteticamente agradável e reflete uma expressão jovial (PECK, 1995). Assim sendo, a quantidade de exposição está intimamente ligada a sua atratividade, segundo a opinião de ortodontistas, clínicos gerais e leigos em estudo conduzido por Dutra e colaboradores (2011). Estes autores fotografaram dois estudantes, um do sexo masculino e um do sexo feminino, com sorrisos agradáveis, dentes alinhados, e proporções faciais equilibradas. As fotos foram tiradas coloridas, com sorriso espontâneo em norma frontal. Posteriormente foram modificadas em programa de computador para gerarem 5 imagens com níveis de exposições gengivais diferenciadas. Os resultados foram avaliados por 90 pessoas, sendo: 30 leigos, 30 ortodontistas e 30 clínicos gerais. As

fotos foram julgadas utilizando-se um questionário direcionado à estética com as seguintes opções de resposta: péssima, ruim, regular, boa e ótima. Os resultados deste estudo demonstraram que, no caso do sexo feminino, tanto clínicos gerais como ortodontistas e leigos consideraram o padrão de sorriso, em que o lábio superior toca a margem cervical dos incisivos centrais superiores, mais estético; já para o sexo masculino, enquanto leigos consideraram o sorriso em que o lábio superior toca a margem cervical mais estético, ortodontistas e clínicos gerais consideraram mais estéticos o sorriso em que o lábio superior cobre os incisivos superiores em dois milímetros.

Buscando uma análise estética, Tjan (1984) conduziu um estudo com 454 fotografias, destas 207 eram de homens e 247 eram de mulheres, todos entre 20 e 30 anos. As fotos apresentavam os rostos inteiros com sorrisos abertos (mostrando os dentes) que foram divididos em três categorias: sorriso alto (quando revela o comprimento cervico-incisal do dente e uma faixa contígua de gengiva); sorriso médio (quando revela entre 75% a 100% dos dentes superiores anteriores e apenas gengiva interproximal); sorriso baixo (aquele que apresenta menos de 75% dos dentes anteriores). A pesquisa revelou 48 pessoas (10,57%) portadoras de sorriso alto, 313 (68,94%) sorriso médio e 93 (20,48%) apresentando sorriso baixo. A diferença entre homens e mulheres, no tipo do sorriso, foi estatisticamente significativa ($p < 0,05$). Linhas baixas de sorriso foram predominantemente uma característica masculina (2,5:1), enquanto que linhas altas de sorriso foram predominantemente uma característica do sexo feminino (2:1). Os resultados finais desse estudo mostram que o sorriso considerado esteticamente mais agradável - sorriso médio - evidencia todo o

comprimento dos dentes superiores anteriores e a curva dos dentes segue a curvatura interior do lábio inferior, já a curva dos incisivos superiores toca ligeiramente o lábio inferior e exibe os seis dentes anteriores superiores e os pré-molares. Essa consideração das características pode ser útil para melhorar a estética de tratamentos restauradores.

4.2 PREVALÊNCIA

O sorriso gengival é uma preocupação estética que afeta uma grande parcela da população, com uma prevalência estimada variando entre 10,5% e 29%. Recentemente, o sorriso gengival tem recebido uma ênfase crescente na literatura odontológica e várias opções de tratamento estão agora disponíveis para sua correção (DAYAKAR; GUPTA; SHIVANANDA, 2014).

De acordo com uma revisão de Macedo e colaboradores em 2012, 10% da população na faixa etária dos 20 aos 30 anos, principalmente mulheres, apresentam exposição excessiva de gengiva. Essa condição tende a regredir gradualmente com o aumento da idade devido ao aparecimento de flacidez nos lábios superiores e inferiores, o que levará à diminuição da exposição dos incisivos superiores e, inversamente, o aumento da exposição dos incisivos inferiores.

4.3 ETIOLOGIA, CLASSIFICAÇÃO E FORMAS DE TRATAMENTO

As várias causas do sorriso gengival incluem: excesso vertical da maxila; extrusão dento-alveolar anterior; erupção passiva alterada; lábio superior curto ou hiperativo; ou combinações destes. Somente após um correto diagnóstico do fator etiológico presente em cada caso, é que se pode propor um plano de tratamento adequado. (DAYAKAR; GUPTA; MACEDO et al., 2012; SHIVANANDA, 2014; SILBERBERG et al, 2009)

A hiperplasia gengival induzida por placa é frequentemente relatada, mas pode estar associada ao uso de medicamentos como a fenitoína, ciclosporina e bloqueadores de canal de cálcio. Essa hiperplasia cria uma condição não estética, em que há aumento do tecido gengival, recobrindo a coroa clínica. O tratamento se concentra em meticulosa melhora da higiene oral, e por vezes há a necessidade de intervenção cirúrgica para remoção do excesso de tecido mole. (SILBERBERG et al, 2009)

Estudo conduzido por Mazzuco e Hexsel (2010) classificou o sorriso gengival em 4 tipos baseado no grupo muscular envolvido: 1- sorriso gengival anterior, quando mais de 3mm de gengiva é exposta entre os caninos e o músculo envolvido é o elevador do lábio superior; 2- sorriso gengival posterior, quando mais que 3mm de gengiva é exposta posteriormente aos caninos, onde a exposição normal é menor que 3mm e envolve os músculos zigomáticos; 3- sorriso gengival misto, quando a exposição excessiva de gengiva ocorre tanto em anterior como

posterior, e envolve ação combinada de dois ou mais músculos anteriores; 4- sorriso gengival assimétrico, quando a exposição gengival é mais aparente na gengiva anterior ou posterior e é causada pela contração assimétrica do músculo elevador do lábio superior ou dos músculos zigomáticos.

Nos casos em que há erupção passiva alterada, os tecidos gengivais são posicionados coronalmente à junção cimento-esmalte (JCE), e por isso os dentes parecem curtos e quadrados. Nesses casos, a modalidade de tratamento será a gengivoplastia. (SILBERBERG et al, 2009)

A extrusão dento-alveolar dos incisivos superiores leva a margem gengival para uma posição mais coronal e causa a exposição excessiva de gengiva, sendo esta condição, possivelmente, associada ao desgaste dos dentes da região anterior, ou associado a uma sobremordida. O tratamento para estes casos inclui a intrusão ortodôntica dos dentes envolvidos, para mover a margem gengival apicalmente, e a correção cirúrgica periodontal com ou sem terapia reparadora adjuvante. (GARBER; SALAMA, 1996)

O crescimento excessivo da maxila no sentido vertical pode levar a associação com a Síndrome da Face Longa. Este aumento ocorre no terço inferior da face, e diferentemente da extrusão dos incisivos superiores, não há discrepância entre o plano oclusal dos segmentos anteriores e posteriores. A exposição excessiva de gengiva, nesses casos, se dá devido à presença de um plano oclusal relativamente abaixo do padrão normal, levando o lábio inferior a cobrir a borda dos incisivos, caninos e pré-molares superiores (MACEDO et al, 2012).

Para o tratamento são descritas várias modalidades cirúrgicas e não cirúrgicas. Quando a causa do sorriso gengival for esquelética, nos casos de excesso vertical maxilar, a cirurgia ortognática do tipo osteotomia Le Fort 1 está altamente indicada, seguida, geralmente, de gengivectomia. No entanto, esses procedimentos não atuam sobre a hiperatividade muscular e assim, há a necessidade de um tratamento adjuvante não cirúrgico (SANDLER et al,2007).

A extensão do procedimento corretivo periodontal para a exposição gengival excessiva depende da quantidade de exibição gengival do paciente durante o sorriso e o repouso. Sabe-se que a maioria das pessoas (cerca de 80%) expõe os dentes superiores do segundo pré-molar a segundo pré-molar ao sorrir, portanto o procedimento cirúrgico deve ser realizado entre os primeiros molares para conseguir um sorriso harmonioso e contornos gengivais corretos. (TJAN et al, 1984)

Entre as várias causas para o sorriso gengival, o comportamento dos músculos periorais influencia criticamente a estrutura do sorriso (HWANG et al, 2009). Em estudo conduzido por Peck e colaboradores em 1992, foi constatado que os pacientes com sorriso gengival tinham 20% a mais de capacidade muscular facial para elevar o lábio superior ao sorrir. Dayakar (2014), descreve um caso clínico de reposicionamento do lábio superior a fim de limitar a retração do músculo hiperativo, e dessa maneira, diminuir a incidência gengival ao sorrir. Os resultados mostraram satisfação estética até 6 meses de pós-operatório, passado esse tempo o lábio lentamente voltou à sua posição original em 12 meses. Além disso, esta cirurgia é associada com morbidade significativa e requer hospitalização.

O sorriso gengival causado por músculos labiais hiperfuncionais tratados por cirurgia maxilar apresenta, geralmente, resultados menos satisfatórios que o tratamento com toxina botulínica. Por ser um problema muitas vezes transitório - já que diminui com o avançar da idade devido à perda de tonicidade muscular - o tratamento do sorriso gengival com injeções de toxina botulínica pode ser extremamente satisfatório. (JASPERS et al, 2011)

4.4 TOXINA BOTULÍNICA

4.4.1 HISTÓRICO

A toxina botulínica (TB) purificada foi a primeira toxina bacteriana usada com fins medicamentosos. Desde que foi iniciado seu uso, mostrou-se uma droga versátil, e o uso clínico foi se expandindo com as novas aplicações desenvolvidas. (MAJID, 2010)

A toxina botulínica foi descoberta por Justinus Kerner em 1817, quando o médico associou algumas mortes à intoxicação por um veneno encontrado em salsichas defumadas. A essas salsichas envenenadas deu o nome latino de *botulus* ou “salsicha”, originando o termo botulismo dado por Muller em 1870. Muller, que era médico, concluiu que esse veneno alterava a excitabilidade dos sistemas nervosos motor e autônomo. Porém, por muitos séculos, a TB já era percebida como uma ameaça letal, tanto que durante a Baixa Idade Média foram criadas associações profissionais chamadas de “regulamentos da guilda” que eram usadas para controlar a fabricação de embutidos, pois estes eram

uma importante fonte do que conhecemos hoje por botulismo. Kerner, publicou as características clínicas do botulismo com precisão, ainda no século 19. (DRESSLER et al, 2005)

No ano de 1897, na cidade de Ellezeller, na Bélgica, Emile van Ermengem investigou uma epidemia de botulismo após o consumo de presunto cru. Ele conseguiu a toxina botulínica a partir de bactérias provenientes dos presuntos, podendo reproduzir a doença em animais de laboratório através de injeções contendo a toxina. Desde então, a toxina botulínica tinha sido desenvolvida como potente arma biológica em todo o mundo, até que muitos países pararam as investigações relacionadas a armas biológicas e passaram a estudar a utilização terapêutica da toxina botulínica do tipo A após assinarem a Convenção de Armas Biológicas e Tóxicas no século XX. (MAJID, 2010).

Há mais de 60 anos os japoneses utilizaram a toxina botulínica em experimentos nos prisioneiros de guerra para determinar a letalidade da ingestão do *Clostridium botulinum*. Devido a sua alta potência, os Estados Unidos foram os primeiros a produzir a toxina botulínica do tipo A durante a 2ª Guerra Mundial. (SPOSITO, 2009)

Em 1970 a percepção do potencial terapêutico da toxina botulínica começou a mudar quando foi utilizada como ferramenta de pesquisa para o estudo da fisiologia da medula espinhal (DRESSLER et al, 2005). A utilização terapêutica para a toxina botulínica do tipo A foi estudada pela primeira vez em primatas por Scott e colaboradores em 1973. Seus trabalhos mostravam que a droga agia efetivamente nos músculos extraoculares de macacos, e no fim dos anos 1970 a toxina foi introduzida como agente terapêutico para o tratamento de estrabismo. Desde então, suas aplicações terapêuticas têm sido expandidas e

exploradas por muitos campos diferentes, apresentando muitas vezes resultados inovadores e surpreendentes. Assim, em 1988, foi utilizada pela primeira vez para tratamento de rugas faciais, mas a generalização do seu uso cosmético só ocorreu após meados de 1990 (MAJID, 2010). Em 1989, a Food and Drug Administration (FDA) aprovou o uso terapêutico do BOTOX® para o tratamento do estrabismo, blefaroespasmo e espasmo hemifacial. Em 2000, a FDA aprovou o BOTOX® e a toxina botulínica tipo B para a distonia e o BOTOX® Cosmetic para linhas faciais hiperkinéticas (SPOSITO, 2009).

4.4.2 MECANISMO DE AÇÃO

As neurotoxinas botulínicas (NTB) podem provocar o botulismo em humanos a partir da ingestão de alimentos contaminados, infecção de feridas ou mesmo colonização intestinal de recém-nascidos. O botulismo foi um problema de saúde pública a partir do século 19 com o início da conservação dos alimentos. Porém, com as modernas práticas de preparação industrial de alimentos, o botulismo passou a ser uma ocorrência rara. (SPOSITO, 2009)

A bactéria *Clostridium botulinum* é um bacilo do tipo Gram-negativo anaeróbico obrigatório. Seus esporos podem germinar em células vegetativas e produzem neurotoxinas em condições anaeróbicas, frequentemente encontradas nas indústrias de conservação de alimentos. Sete diferentes cepas de *Clostridium* foram descritas e denominadas A, B, C (1 e 2), D, E, F e G. Cada uma delas produz uma neurotoxina distinta identificada pela letra de sua estirpe (BTX-A, B, C, D,-E,-F,-G).

Das sete neurotoxinas, os seres humanos podem ser afetados por cinco tipos (A, B, E, F e G) enquanto as cepas C e D não causam efeitos. Todos os sete tipos são estruturalmente semelhantes, mas imunologicamente distintos e com toxicidades específicas, bem como a duração do efeito nas células nervosas diferenciadas, entretanto, em última análise em todas há a inibição da liberação de acetilcolina. (MAJID, 2010); (DRESSLER; SABERI; BARBOSA, 2005)

A toxina botulínica é uma protease que age causando denervação química temporária dos músculos esqueléticos através do bloqueio da liberação de acetilcolina das terminações nervosas mediadas por íons cálcio. O efeito dessa ação é um enfraquecimento da atividade muscular, temporário e dose-dependente, inativando o músculo sem que haja efeitos sistêmicos. Passado esse primeiro momento, o músculo inicia a formação de novos receptores de acetilcolina tão logo o axônio terminal começa a formar os novos contatos sinápticos. Há o reestabelecimento gradual até a função completa muscular, em geral com efeitos colaterais mínimos. Os efeitos clínicos são comumente notados entre 1 a 3 dias, com efeito máximo esperado entre 1 a 2 semanas, e efeitos moderados que duram até a completa recuperação do nervo entre 3 a 6 meses. Estudos recentes sugerem que além de tratar diversas desordens clínicas que envolvam atividade muscular, a toxina botulínica também desempenha alívio da dor por liberação de neuropeptídeos associados ao mecanismo de sensação dolorosa. Quando aplicada em tecidos glandulares atua no bloqueio da liberação de secreções. (CARVALHO; SHIMAOKA; ANDRADE, 2013)

A Unidade Internacional (UI) é utilizada para definir o potencial biológico de todas as preparações de toxina botulínica, na qual

UI representa a quantidade de toxina botulínica capaz de matar, em laboratório, metade de uma população de camundongos. (WOHLFARTH; KAMPE; BIGALKE, 2004)

4.4.3 USOS DA TOXINA BOTULÍNICA

No espectro do uso medicinal da toxina botulínica podemos incluir: tratamento terapêutico de estrabismo, blefaroespasma, distonia cervical e axilar, dores de cabeça e enxaqueca, além das inúmeras aplicações cosméticas. Dentre as cosméticas podemos citar o tratamento das rugas nos cantos dos olhos, das linhas periorais e das desordens nas glândulas salivares. (MAJID; 2010)

A toxina botulínica apresenta um alto potencial de emprego na área odontológica devido ao seu mecanismo de ação; podendo ser utilizada terapeuticamente no bruxismo, hipertrofia do masseter, sialorréia, assimetria do sorriso, disfunções temporomandibulares e na exposição acentuada de gengiva. Ainda mais recentemente tem sido descrita sua utilização profilática para reduzir a força muscular do masseter e temporal, em casos de implantodontia de carga imediata. (CARVALHO; SHIMAOKA; ANDRADE, 2013)

4.4.4 REAÇÕES ADVERSAS E CONTRAINDICAÇÕES

Após o uso da toxina botulínica podem ocorrer efeitos adversos como dor, edema, eritema, equimose e hipoestesia de curto prazo. Porém os efeitos colaterais mais relatados são imunogenicidade, anticorpos neutralizantes para a toxina do tipo A (o que pode levar a perda do efeito) e alergias ou outras complicações locais. Por haver elevada resistência clínica da toxina botulínica tipo A, estudos estão sendo conduzidos para um agente terapêutico alternativo usando a toxina botulínica tipo B. Outros efeitos adversos relatados são: cefaleia, olhos secos, edema palpebral, visão turva. Já os efeitos sistêmicos são raramente relatados e podem incluir: fraqueza transitória, fadiga, náuseas e prurido. (MAJID, 2010)

São contraindicações para o uso da toxina botulínica: a gravidez e amamentação; doenças da junção neuromuscular (miastenia grave, esclerose amiotrófica, miopatias); hipersensibilidade a toxina botulínica ou a algum dos seus componentes; e interações medicamentosas com antibióticos aminoglicosídeos, quinidina, bloqueadores dos canais de cálcio, sulfato de magnésio, succinilcolina e polimixina. (ALLERGAN, 2005)

4.4.5 ASPECTOS LEGAIS DO USO DE TOXINA PELO CIRURGIÃO DENTISTA

No Brasil o uso da toxina botulínica com finalidades terapêuticas é permitido pelo Ministério da Saúde e pela Agência Nacional de Vigilância Sanitária (ANVISA) desde 1992, mas sua aplicação se popularizou quando, em 2000, a ANVISA regulamentou a comercialização da primeira marca do medicamento, o BOTOX® (Allergan 21, Irvine, Califórnia, USA). O BOTOX® lidera o ranking de vendas no Brasil ao laboratório Aché – o qual recentemente comprou a Biosintética, antiga representante do produto – que distribui o Dysport®, fabricado pelo laboratório francês Beaufour Ipsend; e o laboratório Cristália, que comercializa o Prosigne®, produzido pelo laboratório chinês Lan Zhou. (FONSECA, 2008)

Por possuir conhecimentos sobre as estruturas anatômicas de cabeça e pescoço, o cirurgião-dentista está apto a tratar certas enfermidades da face e da cavidade oral com aplicações de toxina botulínica, desde que possua treinamento específico e conhecimento sobre sua utilização e não extrapole suas funções. (CARVALHO; SHIMAOKA; ANDRADE, 2013)

De acordo com o artigo 2º da Resolução CFO 146/2014 o cirurgião-dentista pode utilizar a toxina botulínica para fins terapêuticos. O Artigo 2º diz: “O uso da toxina botulínica será permitido para procedimentos odontológicos e vedado para fins não odontológicos”.

4.4.6 TOXINA BOTULÍNICA NO TRATAMENTO DO SORRISO GENGIVAL

Polo (2005) conduziu um estudo piloto com 5 indivíduos entre 16 e 25 anos que apresentavam sorrisos gengivais causados por hipermobilidade dos músculos elevadores do lábio superior. Estes pacientes foram tratados com injeções de toxina botulínica do tipo A, que foram aplicadas em ambos os lados direito e esquerdo do músculo elevador do lábio superior (LLS) e no músculo levantador do lábio superior alar nasal (LLSAN). Foram aplicadas também injeções adicionais nas áreas de sobreposição dos músculos levantador do lábio superior e zigomáticos menores (ZM) e de cada lado do músculo orbicular (OO) em sua origem no septo nasal. O efeito passou a ser perceptível aproximadamente 10 dias após a injeção, com o máximo efeito sendo percebido a cerca de 14 dias depois das aplicações. Houve discrepância entre as medições iniciais e finais de até 5mm. O efeito foi relatado como progressivo, mas também reversível com duração de aproximadamente 3 a 6 meses. O autor concluiu que a injeção com toxina botulínica tipo A fornece melhora efetiva do sorriso gengival, sendo minimamente invasiva além de ter efeito temporário nos pacientes tratados com hiperfunção do músculo elevador do lábio superior. A dosagem ideal pode ser de 2,5 U de cada lado no LLS, 2,5 U de cada lado nos locais / ZM-LLS, e 1,25 U por lado nos locais OO.

Polo em 2008, considerou que apesar dos resultados positivos obtidos em 2005, estudos com mais indivíduos deveriam ser conduzidos para que houvesse resultados estatisticamente satisfatórios. Então, conduziu um novo estudo com trinta pacientes que receberam injeções

de toxina botulínica tipo A para reduzir a exposição gengival excessiva. Esta foi definida como a diferença entre a margem inferior do lábio superior e a margem superior do dente incisivo direito. Os pacientes foram acompanhados após 2, 4, 8, 12, 16, 20 e 24 semanas após a injeção, com mudanças documentadas por fotografias e vídeos. Em condições assépticas, 2,5U foram injetadas em todos os sujeitos em dois locais de cada lado (um total de 4 sítios) em ambos os pontos de sobreposição de direita e de esquerda do músculo elevador do lábio superior alar nasal (LLSAN) e elevador do lábio superior (LLS) e nas áreas de sobreposição do LLS e zigomático menores (ZM). A redução média na exposição gengival em duas semanas para todos os 30 indivíduos foi de 5,2mm. O autor concluiu que o uso da toxina botulínica tipo A para correção neuromuscular de exposição gengival excessiva (sorriso gengival) causada por músculos elevadores do lábio superior hiperfuncionais, embora tenha efeito transitório, foi eficaz e estatisticamente relevante.

Sandler e colaboradores em 2007 nos apresentam um estudo de caso em que uma paciente do sexo feminino com 35 anos de idade foi encaminhada a um cirurgião-dentista com a reclamação de ter um sorriso gengival. Ela sentia que esse quadro refletia negativamente em seu negócio. Em um sorriso forçado apresentava uma amostra de 7 a 8 mm de gengiva. Foram apresentadas a essa paciente 3 modalidades de tratamento: 1ª) cirurgia de aumento de coroa clínica a fim de reduzir a amostra gengival; 2ª) osteotomia Le Fort I com impactação maxilar posterior; 3ª) aplicações de injeções de toxina botulínica para reduzir a hipermobilidade do lábio superior. A 2ª opção foi descartada quando se comprovou falta de problemas oclusais significativos. A paciente optou

pelo tratamento com a toxina botulínica por ser a abordagem menos invasiva entre as duas opções restantes. As injeções foram aplicadas nos músculos elevadores do lábio superior e zigomáticos. Na primeira consulta uma semana após as injeções a paciente relatou dificuldade em pronunciar os sons [Os] e [Bs] e dificuldade para comer. A paciente foi mantida sob revisões regulares e após 3 meses a paciente estava muito satisfeita com os resultados, e em 6 meses já não se podia notar nenhum efeito. nenhum efeito restante. Uma vantagem desse tratamento é o fato de seus resultados serem totalmente reversíveis, e por isso, se houver qualquer aspecto da mudança da aparência ou efeito colateral sobre a qual o paciente estiver descontente, pode-se ter certeza de que o efeito é temporário.

Hwang e colaboradores em 2009, conduziram um estudo em 50 hemifaces de 25 cadáveres visando investigar a distribuição, características morfológicas, e a direção das fibras musculares dos três músculos elevadores do lábio (LLSAN, LLS, e ZMI), e propor um ponto de injeção segura e reproduzível para a toxina botulínica tendo marcos superficiais simples como referências. Constatou-se que os ângulos médios para os LLS, ZMI e músculos LLSAN não foram significativamente diferentes entre o lado esquerdo e o direito, ou entre indivíduos do sexo masculino e do sexo feminino, o que implica que um sorriso assimétrico pode ser devido em grande parte às diferenças na atividade muscular, em vez de diferenças na distribuição do músculo. Isso pode ser corrigido de forma eficaz com toxina botulínica. Considerando que a coordenação complexa da musculatura perioral determina a configuração final do sorriso, essa causa da diferença de gênero referida anteriormente permanece inconclusiva. Os autores

consideraram que a incapacidade de avaliar atividade muscular real em cadáveres poderia ser um limitante do estudo.

Entre outubro de 2009 e janeiro de 2011, 52 pacientes foram avaliados e tratados por exposição gengival excessiva. Os autores realizaram uma avaliação completa dos sorrisos dos pacientes, avaliando os desvios existentes, incluindo a exposição gengival e simetria ao sorrir. Todos os pacientes foram submetidos a injeções de OnabotulinumtoxinA para diminuir a atividade hiperativa do lábio superior e conseguir uma cobertura adequada de exposição gengival. Nos pacientes que apresentavam assimetria, a quantidade da toxina OnabotulinumtoxinA injetada foi diferente para cada lado. As injeções foram feitas no músculo levantador do lábio superior alar nasal (LLSAN), independente do tipo de sorriso. A quantidade média de OnabotulinumtoxinA injetada em cada lado foi de 1,95 U. A satisfação média dos pacientes foi de 9,75 em uma escala de 10 pontos e os resultados duraram pelo menos 3 meses. Os autores concluíram que o tratamento da exposição excessiva da gengiva com OnabotulinumtoxinA é um procedimento eficaz e seguro que deve ser realizado de maneira conservadora para obter resultados satisfatórios. (SUCUPIRA; ABRAMOVITZ, 2012)

Mazzuco e Hexsel em 2010, afim de classificar o sorriso gengival de acordo com a área de exposição gengival e os respectivos músculos envolvidos e desta maneira aperfeiçoar a técnica de injeção de toxina botulínica para cada paciente, conduziram um estudo com dezesseis pacientes com sorriso gengival que foram avaliados e classificados quanto ao tipo de sorriso gengival baseado na identificação dos músculos envolvidos antes de receberem as injeções. Foram

identificados quatro tipos diferentes de sorriso gengival: anterior, posterior, misturado, e assimétrico. A toxina de escolha utilizada foi a OnabotulinumtoxinaA injetada através de uma técnica de injeção diferente para cada tipo de sorriso gengival. Com o auxílio de dois programas de computador, a área exposta da gengiva foi medida antes e depois da aplicação de OnabotulinumtoxinaA, com o objetivo de avaliar o nível de melhoria. Houve uma média de melhora obtida de 75,09% com satisfatória diminuição no grau de exibição da gengiva. Os autores concluíram que a utilização de toxina botulínica para o tratamento de sorriso gengival pode ser considerada de correção (quando a causa de sorriso gengival é exclusivamente muscular); adjuvante (quando existe uma associação de causas e indicação de tratamentos adicionais, tais como aumento do lábio ou dispositivos ortodônticos); ou paliativo (quando o tratamento cirúrgico definitivo é recomendado). OnabotulinumtoxinaA mostrou-se eficaz e segura para o uso no terço médio da face, quando a dose, os pontos de injeção corretos, e a dose equivalente apropriada à OnabotulinumtoxinaA (mais conhecida como toxina botulínica do tipo A) é respeitada; e a duração do efeito varia entre 3 e 5 meses.

Indra e colaboradores em 2011, conduziram estudo de um caso clínico associando o uso de injeções de toxina botulínica como adjuvante em um tratamento ortognático. Paciente homem, 26 anos, apresentando excesso vertical maxilar, após cirurgia de osteotomia LeFort 1 e tratamento ortodôntico ainda apresentava uma exposição gengival de 5 mm, o paciente tinha excesso gengival associado à prega nasolabial proeminente. Portanto, a injeção foi dada no componente labial do músculo levantador do lábio superior alar nasal (LLSAN), no

bojo da parte superior da dobra nasolabial. Os resultados foram satisfatórios e consistentes por dois meses, mas no terceiro mês a recidiva foi observada. Os autores concluíram que ao contrário dos procedimentos cirúrgicos, altamente invasivos, o uso da toxina botulínica é eficaz e minimamente invasiva para a correção do sorriso gengival causada pelos músculos elevadores do lábio superior, e pode ser um complemento útil para melhorar a estética e melhorar a satisfação do paciente em cirurgias ortognáticas que por si só revelam-se insuficientes.

Dinker e colaboradores em 2014 descreveram o caso de uma paciente de 23 anos, insatisfeita com seu sorriso e não disposta a passar por cirurgia ortognática. Após ser verificado que a causa principal era a hiper mobilidade dos músculos elevadores do lábio superior, optou-se pelo tratamento alternativo com injeções de 1.25 U de toxina botulínica tipo A injetadas em dois locais de cada lado e a redução na exposição excessiva gengival foi observada com efeito máximo.

Suber e colaboradores em 2014, conduziram um estudo com 14 pacientes que foram previamente fotografados e medidos. Todos os pacientes selecionados mostravam mais de 2 mm de gengiva ao sorrir. Foram administradas injeções contendo OnabotulinumtoxinA em seus músculos elevadores do lábio. Uma média de 5 U (variação de 4-6 U) de OnabotulinumtoxinA foram injetadas em 3 locais bilateralmente. As amostras gengivais prévias à injeção mostraram média dos incisivos centrais e caninos de 4,89 milímetros e 4,25 mm, respectivamente. Após as injeções essas médias caíram para 0,75 mm (melhoria de 85%) nos incisivos centrais e 0,74 mm (melhoria de 83%) nos caninos. O tempo médio de acompanhamento foi de 12,6 dias. Os autores consideraram

que a aplicação de OnabotulinumtoxinA para o tratamento do sorriso gengival é uma terapia segura e eficaz, minimamente invasiva, não cirúrgica e que pode melhorar significativamente a estética do sorriso e a satisfação do paciente, além de apresentar a garantia de efeitos completamente reversíveis.

5 DISCUSSÃO

A relevância do sorriso para a saúde do indivíduo como um todo é um tema pertinente tendo em vista que ele representa um aspecto importantíssimo para a socialização (SUCUPIRA; ABRAMOVITZ, 2012). Segundo Dayakar, Gupta, Shivananda (2014) a prevalência estimada de pessoas com sorriso gengival varia entre 10,5% e 29%. Esses números mostram a necessidade de atenção dos profissionais de saúde na identificação do problema, no correto diagnóstico e nas indicações de tratamento.

A busca por parâmetros para definir a linha de sorriso esteticamente mais agradável levou Tjan e colaboradores (1984) a estudar as diferenças de gênero na frequência da linha de sorriso e mostrou que linhas baixas de sorriso eram predominantemente uma característica masculina (proporção de 2,5:1), enquanto que linhas altas de sorriso eram predominantemente uma característica do sexo feminino (proporção de 2:1). Porém, estes resultados contrastam com os resultados do estudo conduzido por Hwang e colaboradores (2009), que mostram não haver diferenças sexuais no sentido das fibras musculares. Já Tjan (1984) e Dutra et al (2011), quanto a análise estética, obtiveram resultados semelhantes, sendo que o nível de amostra gengival implica em um sorriso mais ou menos estético, e que a percepção de agradabilidade do sorriso é subjetiva ao observador, mas que há parâmetros que podem ser considerados para que se tenha uma estética mais agradável.

O crescente conhecimento das propriedades terapêuticas da toxina botulínica e suas aplicações clínicas têm-se provado satisfatórias

em grande número de estudos, e dessa maneira abriram caminho para a difusão de seu uso em diferentes patologias e problemas estéticos e funcionais em diversas especialidades. Por ser uma técnica minimamente invasiva e com resultados alcançados em poucos dias após a aplicação, obteve grande difusão na área odontológica, complementando ou até mesmo substituindo tratamentos que teriam indicações cirúrgicas (INDRA et al, 2011); (POLO, 2005); (CARVALHO; SHIMAOKA; ANDRADE, 2013).

Sucupira, Abramovitz (2012) e Suber et al (2014) conduziram estudos onde foram aplicadas injeções de OnabotulinumtoxinA nos músculos responsáveis pela elevação labial, nos dois estudos os resultados foram semelhantes e o tratamento do sorriso gengival mostrou-se uma terapia segura e eficaz, minimamente invasiva, não cirúrgica e que pode melhorar significativamente a estética do sorriso e a satisfação do paciente. Estes resultados vão ao encontro dos resultados obtidos por Polo em 2005 e 2008, bem como os obtidos por Hwang et al (2009) e Sandler et al (2007).

Os estudos de Mazzuco, Hexsel (2010), Jaspers et al (201) e Sandler et al (2007) concordam que quando a causa do sorriso gengival é puramente hiperfunção da musculatura perioral, as cirurgias corretivas, além de invasivas e de alto custo, não apresentam um resultado significativo e satisfatório, além de apresentarem recidiva, como mostrou o estudo de Dayakar et al (2014). Considerou-se o uso paliativo da toxina botulínica, como o mais fortemente indicado em todos os casos. Assim sendo, a recidiva esperada e já programada nos tratamentos com a toxina botulínica parece ser mais uma vantagem em

função de seu caráter não definitivo do que uma desvantagem pela necessidade da reaplicação.

A correção do sorriso gengival é uma dessas aplicações clínicas que necessitam de contínua manutenção, contudo a preterição dos pacientes por procedimentos cirúrgicos e a satisfação causada pelos tratamentos anteriores com a toxina parecem difundir o seu uso entre pacientes e profissionais (DINKER et al, 2014); (SANDLER et al, 2007); (SUBER et al, 2014).

O uso da toxina botulínica, como todo novo medicamento, passou por diversas fases entre os estudos laboratoriais e clínicos até a sua regulamentação legal. Hoje, cirurgiões-dentistas assim como outros profissionais da saúde, podem fazer uso terapêutico da toxina em seus pacientes, desde que se mantenham dentro de sua respectiva área de competência. Com essa pretensão o CFO (Conselho Federal de Odontologia) regulamentou, através da Resolução 146/2014, o uso da toxina botulínica pelos cirurgiões-dentistas.

6 CONCLUSÃO

O uso da toxina botulínica passou por estudos laboratoriais e clínicos, culminando em sua regulamentação legal. Cirurgiões-dentistas, assim como outros profissionais da saúde, podem fazer o uso terapêutico da toxina em seus pacientes, desde que se mantenham dentro de sua respectiva área de competência. Na Odontologia, a aplicação terapêutica da toxina botulínica no tratamento do sorriso gengival esta baseada somente em alguns poucos estudos clínicos, dentre os quais não foram encontrados ensaios clínicos controlados e randomizados, que possam determinar a sua eficácia e segurança. Conclui-se, portanto, que é necessário maior nível de evidência científica para determinar se a aplicação de toxina botulínica é realmente um método seguro e eficaz como escolha para tratar casos de sorriso gengival.

REFERÊNCIAS

- ALLERGAN**, 2005. Disponível em: <www.allergan.com.br>, Acesso em 23 fev. 2015.
- CARVALHO, R. C. R. de; SHIMAOKA, A. M.; ANDRADE, A. P. de. **O Uso da Toxina Botulínica na Odontologia**. Disponível em: <<http://cfo.org.br/wp-content/uploads/2011/05/toxina-botulinica.pdf>>. Acesso em: 25 fev. 2015.
- DAYAKAR, M. M.; GUPTA, S.; SHIVANANDA, H. Lip repositioning: An alternative cosmetic treatment for gummy smile. **J Indian Soc Periodontol**, v. 18, n. 4, p. 520-523, jul. 2014.
- DINKER, S.; ANITHA, A.; SORAKE, A.; KUMAR, K. Management of gummy smile with Botulinum Toxin Type-A: A case report. **J Int Oral Health**. v. 6, n. 1, p. 111-115, fev. 2014.
- DRESSLER, D.; SABERI, F.A., BARBOSA E. R. Botulinum toxin: mechanisms of action. **Arq Neuropsiquiatr**. v. 63, n. 1, p. 180-185, mar. 2005.
- DUTRA, M. B.; RITTER, D. E.; BORGATTO, A.; DERECH, C. D. A.; ROCHA, R. Influência da exposição gengival na estética do sorriso. **Dental Press J Orthod**, v. 16, n. 5, p. 111-118, set./out. 2011.
- FONSECA, I. L. **A Regulamentação da Toxina Botulínica no Brasil: uma controvérsia em análise**. 2008. Disponível em: <<http://www.necso.ufrj.br/esocite2008/trabalhos/36188.doc>>. Acesso em: 23 fev. 2015.

GARBER, D. A.; SALAMA, M. A. The aesthetic smile: Diagnosis and treatment. **Periodontol** 2000, v. 11, p. 18-28, 1996.

GOMES, J. C. **Odontologia estética – restaurações adesivas indiretas**. São Paulo: Artes Médicas, 1996. 213p.

HWANG, W. S.; HUR, M. S.; HU, K. S.; SONG, W. C.; KOH, K. S.; BAIK, H. S.; KIM, S. T.; KIM, H. J.; LEE, K. J.. Surface anatomy of the lip elevator muscles for the treatment of gummy smile using botulinum toxin. **Angle Orthod.** v. 79, n. 1, p. 70-77, jan. 2009.

INDRA, A. S.; BISWAS, P. P.; VINEET, V. T.; YESHASWINI, T. Botox as an Adjunct to Orthognathic Surgery For A Case of Severe Vertical Maxillary Excess. **J Maxillofac Oral Surg**, v. 10, n. 3, p. 266-270, set. 2011.

IŞIKSAL, E.; HAZAR, S.; AKYALÇIN, S. Smile esthetics: perception and comparison of treated and untreated smiles. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 129, n. 1, p. 8-16, jan. 2006.

JASPERS, G. W.; PIJPE, J.; JANSMA, J. The use of botulinum toxin type A in cosmetic facial procedures. **Int J Oral Maxillofac Surg**. v. 40, n. 2, p. 127-133, fev. 2011.

MACEDO, A. C. V. B.; NUNES, V. H. S.; SARDENBERG, C.; ALTO, R. M.; ALMEIDA, R. R.; ALVES J. R. J.; SANTOS, G. O. O Sorriso Gingival - Tratamento Baseado na Etiologia - Uma Revisão de Literatura. **Braz J Periodontol**, v. 22, n. 04, dez. 2012.

MAJID, O. W. Clinical use of botulinum toxins in oral and maxillofacial surgery. **Int J Oral Maxillofac Surg**, v. 39, n. 3, p. 197-207, mar. 2010.

MAZZUCO, R.; HEXSEL, D. Gummy smile and botulinum toxin: A new approach based on the gingival exposure area. **J Am Acad Dermatol**, v. 63, n. 6, p. 1042-1051, dez. 2010.

OLIVEIRA, M. T.; MOLINA, G. O.; FURTADO, A; GHIZONI, J. S.; PEREIRA, J. R. Gummy smile: A contemporary and multidisciplinary overview. **Dent Hypotheses**, v. 4, p. 55-60, 2013.

PECK, S.; PECK, L.; KATAJA, M. The gingival smile line. **Angle Orthod**, v. 62, p. 91-100, 1992.

PECK, S.; PECK, L. Selected aspects of the art and science of facial esthetics. **Semin Orthod**, v. 1, p. 105-126, 1995.

POLO, M. Botulinum toxin type A in the treatment of excessive gingival display. **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 127, n. 2, p. 214-218, fev. 2005.

POLO, M. Botulinum toxin type A (Botox) for the neuromuscular correction of excessive gingival display on smiling (gummy smile). **Am J Orthod Dentofacial Orthop**, v. 133, n. 2, p. 195-203, fev. 2008.

Resolução CFO 146/2014. Disponível em: <<http://cfo.org.br/servicos-e-consultas/ato-normativo/?id=1790>>. Acesso em: 23 fev. 2015.

SANDLER, P. J.; ALSAYER, F.; DAVIES, S. J. Botox: a possible new treatment for gummy smile. **Virtual J Orthod**, v. 20, p. 30-34, 2007.

SILBERBERG, N.; GOLDSTEIN, M.; SMIDT, A. Excessive gingival display - etiology, diagnosis, and treatment modalities. **Quintessence Int**, v. 40, n. 10, p. 809-818, nov./dec. 2009.

SPOSITO, M. M. M. Toxina Botulínica do Tipo A: mecanismo de ação. **Acta Fisiatr**, Instituto de Medicina Física e Reabilitação do Hospital Das Clínicas Fmusp - Unidade Umarizal, São Paulo - SP, p. 25-37, 2009.

SUBER, J. S.; DINH, T. P.; PRINCE, M. D.; SMITH, P. D. OnabotulinumtoxinA for the treatment of a "gummy smile". **Aesthet Surg J**. v. 34, n. 3, p. 432-437, mar. 2014.

SUCUPIRA, E.; ABRAMOVITZ, A. A simplified method for smile enhancement: botulinum toxin injection for gummy smile. **Plast Reconstr Surg**. v. 130, n. 3, p. 726-728, set. 2012.

TJAN, A. H.; MILLER, G. D.; THE, J. G. Some esthetic factors in a smile. **J Prosthet Dent**; v. 51, p. 24-28, 1984.

WOHLFARTH, K.; KAMPE, K.; BIGALKE, H. Pharmacokinetic properties of different formulations of botulinum neurotoxin type A. **Mov Disord**, v. 19, mar. 2004.